



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Гликогеновая болезнь у детей

МКБ 10: **E74.0**

Год утверждения (частота пересмотра): **2016 (пересмотр каждые 3 года)**

ID: **KP371**

URL:

Профессиональные ассоциации:

- Союз педиатров России

Утверждены

Союзом педиатров России

Согласованы

Научным советом Министерства
Здравоохранения Российской Федерации

_____ 201_ г.

Оглавление

Ключевые слова	4
Список сокращений.....	5
Термины и определения.....	6
1. Краткая информация	7
1.1 Определение.....	7
1.2 Этиология и патогенез	8
1.3 Эпидемиология	12
1.4 Кодирование по МКБ-10.....	13
1.5. Классификация	13
1.6 Клиническая картина	14
2. Диагностика	20
2.1 Жалобы и анамнез	20
2.2 Физикальное обследование	21
2.3 Лабораторная диагностика	21
2.4 Инструментальная диагностика.....	23
2.5 Иная диагностика	24
3. Лечение.....	25
3.1 Консервативное лечение.....	25
3.2 Хирургическое лечение	31
5. Профилактика и диспансерное наблюдение.....	33
6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания.....	35
6.1. Исходы и прогноз	35
Список литературы.....	35
Приложение А1. Состав рабочей группы	38
Критерии оценки качества медицинской помощи	38
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	39
Приложение А3. Связанные документы	42
Приложение Б. Алгоритм ведения пациента	43
Приложение В. Информация для пациентов	44
Приложение Г1. Классификация, клинико-лабораторная и биохимическая характеристика гликогеновой болезни	46

Приложение Г2. Потребность в основных пищевых веществах и энергии детей с гликогеновой болезнью.....	50
Приложение Г3. План ведения пациента с гликогеновой болезнью.....	51
Приложение Г4. Расшифровка примечаний	53

Ключевые слова

- Нарушения углеводного обмена
- Болезни накопления гликогена
- Агликогеноз
- Дети

Список сокращений

- АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспарагинаминотрансфераза
ГБ – гликогеновая болезнь
ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза
Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ДНК – дезоксирибонуклеотиновая кислота
КФК – креатинфосфокиназа
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности
МНО – международное нормализованное отношение
ОТП – ортотопическая трансплантация печени
ПИ – протромбиновый индекс
США – Соединенные Штаты Америки
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЭПР – эндоплазматический ретикулум
ЭХО-КГ – эхокардиография

Термины и определения

Аденома печени – новообразование доброкачественного характера, развивающееся в эпителиальной ткани и сосудах печени.

Гепатомегалия – увеличение печени.

Гиперлипидемия – аномально повышенные концентрации липидов и/или липопротеинов в крови.

Гиперурикемия – повышенная концентрация мочевой кислоты в крови.

Гипогликемия – снижение содержания глюкозы в крови менее 3,33 ммоль/л.

Гликогенез – биохимический процесс, протекающий в основном в печени и мышцах, в результате которого глюкоза превращается в гликоген.

Гликогенолиз – биохимический процесс расщепления гликогена до глюкозы, который осуществляется главным образом в печени и мышцах и не требует затрат энергии, с целью поддержания постоянного уровня глюкозы в крови.

Гликолиз – процесс окисления глюкозы, при котором из одной молекулы глюкозы образуются две молекулы пировиноградной кислоты.

Глюконеогенез – процесс образования в печени и отчасти в корковом веществе почек (около 10 %) молекул глюкозы из молекул других органических соединений — источников энергии, например свободных аминокислот, молочной кислоты, глицерина.

Лактат-ацидоз – патологическое состояние, возникающее при различных заболеваниях и синдромах, когда содержание молочной кислоты в сыворотке крови стойко превышает 5 ммоль/л, что сопряжено со снижением рН артериальной крови.

Нейтропения – пониженный уровень нейтрофильных гранулоцитов в общем клеточном составе крови до уровня менее 1500/мкл.

Стеатоз печени – наиболее распространенный гепатоз, при котором в печёночных клетках происходит накопление жира.

Сырой кукурузный крахмал – это крахмал, получаемый из кукурузы, не прошедший кулинарную обработку, который создает запас глюкозы в кишечнике, откуда она медленно всасывается в кровь, поэтому применение сырого крахмала позволяет обойтись без частого круглосуточного кормления и зондового питания.

Фиброз печени – разрастание соединительной ткани органа, возникающее при чрезмерном накоплении белков внеклеточного матрикса (основы соединительной ткани).

1. Краткая информация

1.1 Определение

Гликогеновая болезнь Ia типа (синонимы: болезнь фон Гирке, гепаторенальный гликогеноз, гепатонефромегальный гликогеноз, дефицит глюкозо-6-фосфатазы) — аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое дефицитом глюкозо-6-фосфатазы и ассоциированное с избыточным накоплением гликогена нормальной структуры в печени, почках и слизистой оболочке кишечника.

Гликогеновая болезнь Ib типа — аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое дефицитом микросомального транспортного белка T₁ (транслоказы глюкозо-6-фосфатазы) и ассоциированное с избыточным накоплением гликогена нормальной структуры в печени, почках и слизистой оболочке кишечника.

Гликогеновая болезнь III типа (синонимы: болезнь Кори, болезнь Форбса, лимитдекстриноз, дефицит амило-1, 6-глюкозидазы, дефицит гликоген-деветвящего фермента «дебранчера») — аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое дефицитом гликоген-деветвящего фермента, представленного амило-1, 6-глюкозидазой и 4- α -глюканотрансферазой, и ассоциированное с накоплением гликогена аномальной структуры с короткими боковыми ветвями в печени и/или мышцах. В зависимости от активности каталитических единиц и локализации дефицитного фермента, выделяют 4 подтипа ГБ III типа: IIIa, IIIb, IIIc и IIId.

Гликогеновая болезнь IV типа (синонимы: болезнь Андерсен, дефицит амило-1, 4:1, 6-глюкантрансферазы, дефицит гликоген-ветвящего фермента, амилопектиноз) — аутосомно-рецессивное заболевание, проявляющееся дефицитом амило-1, 4:1, 6-глюкантрансферазы (гликоген-ветвящего фермента) и сопровождающееся накоплением гликогена аномальной структуры в различных органах и тканях, включая печень и мышцы.

Гликогеновая болезнь VI типа (синонимы: болезнь Херса (Эра), дефицит фосфорилазы печени) — аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое дефицитом печеночной фосфорилазы и ассоциированное с накоплением гликогена нормальной структуры в печени.

Гликогеновая болезнь IXa1 и IXa2 типа (синонимы для IXa1: X-сцепленный печеночный гликогеноз типа I, ГБ VIII, VIa, VIb (формально; синонимы для IXa2: X-сцепленный печеночный гликогеноз типа II) — X-сцепленное с полом заболевание,

вызываемое дефицитом α_2 -субъединицы киназы фосфорилазы (фосфокиназы) печени и ассоциированное с избыточным накоплением гликогена в органе.

Гликогеновая болезнь IXb типа (синонимы: дефицит мышечной/печеночной киназы фосфорилазы) — аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое дефицитом β -субъединицы мышечной/печеночной киназы фосфорилазы и ассоциированное с накоплением гликогена в печени и мышцах.

Гликогеновая болезнь IXc типа (синонимы: недостаточность тестикулярной/печеночной изоформы γ -субъединицы киназы фосфорилазы) — аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое дефицитом тестикулярной/печеночной изоформы γ -субъединицы киназы фосфорилазы и ассоциированное с накоплением гликогена в печени и мышцах.

Гликогеновая болезнь 0 типа (синонимы: агликогеноз, дефицит печеночной или мышечной гликогенсинтазы) — аутосомно-рецессивное метаболическое заболевание, вызываемое дефицитом гликогенсинтазы в печени или в мышцах и ассоциированное с крайне низкими запасами гликогена в гепатоцитах или миоцитах, и, соответственно, в отличие от других типов гликогеновой болезни, протекающее с избыточным его отложением. В зависимости от локализации дефицитного фермента, выделяют печеночную и мышечную форму заболевания.

1.2 Этиология и патогенез

Причиной возникновения ГБ Ia типа являются мутации в гене *G6PC*, кодирующем глюкозо-6-фосфатазу, что приводит к ее недостаточности в печени, почках, слизистой оболочке кишечника, а также в островках β -клеток поджелудочной железы и желчного пузыря. Генный локус гликогеновой болезни Ia типа соответствует 17q21.31. Он содержит 5 экзонов и занимает около 12,5 kb геномной ДНК. Тип наследования — аутосомно-рецессивный.

Патогенез ГБ Ia типа. Глюкозо-6-фосфатаза катализирует конечную реакцию как глюконеогенеза, так и гидролиза гликогена, гидролизуя глюкозо-6-фосфат на глюкозу и неорганический фосфат (Pi) и являясь единственным источником обеспечения организма большими концентрациями глюкозы. Неспособность организма больного превратить глюкозо-6-фосфат в глюкозу ведет к гипогликемии даже при кратковременном голодании из-за блокады гликогенолиза и глюконеогенеза и к накоплению гликогена в печени, почках и слизистой оболочке кишечника, приводя к дисфункции этих органов.

Накопление субстрата блокированной реакции, глюкозо-6-фосфата, стимулирует гликолиз и накопление лактата, который, синтезируясь в эритроцитах и мышечной ткани, не может быть превращен в глюкозу в печени (блокада глюконеогенеза). Гипогликемия обуславливает относительно низкую концентрацию инсулина. Снижается соотношение инсулин/глюкагон, стимулируя липолиз, и повышается уровень жирных кислот в плазме. Стимуляция гликолиза ведет к увеличению синтеза глицерола и ацетил-КоА, субстратов и кофакторов синтеза триглицеридов в печени. Глюкагон также стимулирует метаболические пути, угнетающие β -окисление жирных кислот в митохондриях, что сопровождается дикарбоновой ацидурией. Если скорость синтеза аполипопротеинов и образования липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) отстает от ускоренного синтеза липидов, в гепатоцитах образуются капли жира, вызывая выраженную гепатомегалию (жировая трансформация, стеатоз печени). Лактат является конкурентным ингибитором почечно-канальцевой секреции уратов, что ведет к гиперурикемии и гипоурикозурии. Гиперурикемия является следствием не только снижения почечного клиренса, но и гиперпродукции мочевой кислоты в результате истощения внутрипеченочного фосфата и ускоренной деградации адеиновых нуклеотидов.

Механизмы формирования фокально-сегментарного гломерулосклероза при ГБ I типа окончательно не ясны. Не может быть причиной гиперфилтации и характер питания, т.к. в рационе преобладают углеводы. Не исключено, что формирование фокально-сегментарного гломерулосклероза связано также с персистирующей гиперлипидемией, наподобие того, как это происходит при первичном нефротическом синдроме с неадекватным контролем частоты рецидивов и активности болезни. На роль других патогенетических факторов претендуют артериальная гипертензия, нередко возникающая при ГБ I типа, и гиперурикемия. Конкременты чаще состоят из кристаллов моногидрата оксалата кальция, хотя наличие гиперуриатурии дает основания ожидать уратного состава камней, но это не так. Механизм образования оксалатно-кальциевых конкрементов при ГБ I типа не изучен. Возможно, к нему имеют отношение хронический ацидоз и урикемия либо энзиматические дефекты в печени с возможной аналогией гипероксалурии типа I.

Причиной возникновения ГБ Ib типа являются мутации гена *SLC17A4*, кодирующего микросомальный транспортный белок T₁ (транслоказу глюкозо-6-фосфатазы), что приводит к ее недостаточности в печени, почках, слизистой оболочке

кишечника. Генный локус ГБ Ib соответствует 11q23.3. Он содержит 9 экзонов и занимает от 4 до 5,3 kb геномной ДНК. Тип наследования – аутосомно-рецессивный.

Патогенез ГБ Ib типа. Расположение активного центра глюкозо-6-фосфатазы в просвете ЭПР обуславливает необходимость транспортировки всех субстратов и продуктов реакции, катализируемой ферментом, через мембрану ЭПР. Недостаточность белка T₁ сопровождается недостаточностью глюкозо-6-фосфатазы. Специфическим признаком ГБ Ib типа является нейтропения и ухудшение функции нейтрофилов. У таких больных нарушена как двигательная способность нейтрофилов, так и их активность при респираторном взрыве. Кроме того, эти патологические изменения могут быть связаны с нарушением транспорта глюкозы через мембрану полиморфноядерных лейкоцитов. Согласно существующим предположениям, микросомальный транспорт глюкозо-6-фосфата играет определенную роль в антиоксидантной защите нейтрофилов, а генетическая поломка транслоказы глюкозо-6-фосфатазы ведет к нарушению клеточных функций, в частности, апоптоза, что может служить объяснением нейтрофильной дисфункции у больных с ГБ Ib типа.

Причиной возникновения ГБ III типа являются мутации гена *AGL*, кодирующего гликоген-деветвящий фермент, который представляет собой большой мономерный белок с молекулярной массой приблизительно 160 кД и имеет 2 каталитических единицы: амило-1, 6-глюкозидазу и 4- α -глюканотрансферазу, способные функционировать независимо друг от друга, однако для нормального действия деветвящего фермента необходима активность обеих каталитических единиц. Подавляющее большинство больных имеют дефицит этого энзима как в печени, так и в мышцах (подтип IIIa), однако примерно у 15% пациентов он отмечается только в печени (подтип IIIb). Наличие указанных подтипов объясняется различной экспрессией фермента в тканях. В редких случаях селективное снижение активности либо амило-1, 6-глюкозидазы, либо 4- α -глюканотрансферазы приводит к развитию подтипов IIIc и IIId болезни, соответственно. Генный локус ГБ III типа соответствует 1p21.2. Он содержит 35 экзонов, занимающих 85 kb геномной ДНК. Тип наследования – аутосомно-рецессивный.

Патогенез ГБ III типа. Амило-1, 6-глюкозидаза участвует в метаболизме гликогена в точках ветвления гликогенового «дерева». Фермент является бифункциональным, с одной стороны превращая лимит-декстрин в гликоген с наружными цепями нормальной длины и, с другой, освобождая глюкозу путем гидролиза α -1, 6-глюкозидной связи. Мутация фермента сопровождается нарушением высокоспецифического процесса

гликогенолиза, приводя к накоплению в тканях (печень, мышцы) молекул гликогена аномальной формы с укороченными наружными цепями, который оказывает цитотоксическое действие, приводя к дисфункции соответствующих органов. Механизмы формирования гипогликемии и лактатацидоза сходны с таковыми при ГБ I типа.

Причиной возникновения ГБ IV типа являются мутации в гене *GBE1*, кодирующем амило-1, 4:1, 6-глюкантрансферазу, что приводит к ее недостаточности в печени, мышцах, лейкоцитах, эритроцитах и фибробластах. Мутации в этом же гене вызывают полигликозановую болезнь у взрослых. Генный локус ГБ IV типа соответствует 3p12.2. Тип наследования – аутосомно-рецессивный.

Патогенез ГБ IV типа. Амило-1, 4:1, 6-глюкантрансфераза участвует в метаболизме гликогена при точках ветвления гликогенового «дерева». Она соединяет сегмент по крайней мере из шести α -1, 4-сцепленных глюкозидных остатков наружных цепей гликогена с гликогеновым «деревом» α -1,6-гликозидной связью. Мутация фермента нарушает нормальный синтез гликогена, что приводит к образованию аномального полисахарида с амилопектиноподобной структурой (полигликозгликан). Накапливаясь в различных тканях, включая печень и мышцы, он повреждает их клетки.

Причиной возникновения ГБ VI типа являются мутации в гене *PYGL*, кодирующего фосфорилазу печени. Генный локус ГБ VI типа соответствует 14q21.1. Тип наследования – аутосомно-рецессивный.

Патогенез ГБ VI типа. Дефицит печеночной фосфорилазы, катализирующей первую реакцию распада гликогена, ведет к его избыточному накоплению в гепатоцитах.

Причиной возникновения ГБ IXa типа являются мутации гена *PHKA2*, кодирующего α_2 -субъединицу печеночной киназы фосфорилазы, что приводит к ее недостаточности в печени и эритроцитах (подтип IXa1) или только в печени (подтип IXa2). Генный локус ГБ IXa типа соответствует Xp22.13. Тип наследования – X-сцепленный.

Причиной возникновения ГБ IXb типа являются мутации гена *PHKB*, кодирующего β -субъединицу мышечной/печеночной киназы фосфорилазы. Генный локус ГБ IXb типа соответствует 16q12.1. Тип наследования – аутосомно-рецессивный.

Причиной возникновения ГБ IXc типа являются мутации гена *PHKG2*, кодирующего тестикулярную/печеночную изоформу γ -субъединицы киназы фосфорилазы. Генный локус ГБ IXc типа соответствует 16p11.2. Установлено, что ген

PHKG2 содержит 10 экзонов и занимает 9,5 kb геномной ДНК. Тип наследования – аутосомно-рецессивный.

Патогенез ГБ IX типа. Дефицит любой из субъединиц киназы фосфоорилазы *b* нарушает процесс фосфорилиза печеночной фосфоорилазы *b* в фосфоорилазу *a*, что ведет к нарушению активации последней и в итоге — к невозможности расщепления гликогена.

Фосфокиназа состоит из 4 разных субъединиц, каждую из которых кодируют различные гены, располагающиеся в различных хромосомах и по-разному экспрессирующиеся в различных тканях: α (*PHKA2*), β (*PHKAB*), γ (*PHKG2*), δ (*CALM1*). Субъединицы α и β выполняют регуляторные функции, γ — каталитическую функцию, а δ — функцию связывания ионов Ca^{2+} . Субъединица α имеет две изоформы — мышечную и печеночную, кодируемые двумя разными генами, располагающимися на X-хромосоме. Гены, кодирующие остальные субъединицы, находятся в аутосомных хромосомах. Мутации в генах *PHKA2*, *PHKAB* и *PHKG2* вызывают ГБ IXa, IXb и IXc типов, соответственно. При развитии одной из четырех основных форм болезни поражаются соответственно, по убыванию частоты встречаемости, печень, печень и мышцы, только мышцы, только сердце. Имеется также подтип IXd (мышечная форма), вызываемый мутациями в гене *PHKA1*.

Причиной возникновения ГБ 0 типа являются мутации в генах *GYS1* и *GYS2*, кодирующих печеночную и мышечную гликогенсинтазу, соответственно. Генный локус ГБ 0 типа соответствует: 12p12.1 — для печеночной формы, 19q13.33 — для мышечной. Ген *GYS2* содержит 16 экзонов и занимает более 30 kb геномной ДНК. Тип наследования – аутосомно-рецессивный.

Патогенез ГБ 0 типа. При отсутствии гликогенсинтазы невозможен адекватный синтез гликогена, что приводит к выраженному снижению его содержания в печени или мышцах.

1.3 Эпидемиология

ГБ типа Ia встречается примерно у 80% пациентов среди всех больных ГБ I типа. Частота встречаемости ГБ Ia типа в общей популяции составляет 1:100 000–300 000. Напротив, среди евреев-ашкенази частота возрастает до 1:20 000, что в 5 раз выше, чем в общем среди лиц европеоидной расы.

ГБ Ib типа встречается примерно у 20% пациентов всех больных гликогенозом типа I.

Пациенты с ГБ III типа составляют приблизительно 24% от всех больных гликогенозами. Самая высокая частота встречаемости (1:3600) ГБ III типа (подтип IIIa) зафиксирована среди населения Фаройских островов (Северная Атлантика), что связано с эффектом основателя. Соответствующая несущая частота — 1:30. Довольно часто III тип ГБ встречается в популяции североафриканских евреев в Израиле — 1:5400. При этом несущая частота составляет 1:35. Распространенность патологии в Европе составляет примерно 1:83 000 живых новорожденных, в странах Северной Америки — 1:100 000 живых новорожденных. В США ГБ III типа встречается с частотой 1:100 000.

Больные ГБ IV типа составляют всего 0,3% всех пациентов с болезнями накопления гликогена. Частота встречаемости патологии неизвестна.

ГБ IX типа – причина развития ГБ приблизительно в 25% случаев может быть приписана дефициту киназы фосфоорилазы, среди которых IXa тип гликогеноза является наиболее распространенным. Что касается IXb и IXc типов, то в литературе имеются единичные описания.

Частота встречаемости ГБ 0 типа неизвестна.

1.4 Кодирование по МКБ-10

E74.0 – Болезни накопления гликогена.

1.5. Классификация

Общепринятая номенклатура ГБ пока не разработана. В настоящее время принято использовать классификацию, предложенную Дж. Кори в 1954 г. и построенную по хронологическому принципу: типы ГБ обозначаются римскими цифрами и располагаются в порядке открытия синдромов и соответствующих ферментных дефектов. Сейчас принято выделять до 15 различных типов ГБ. Важно отметить, что у одного пациента возможно сочетание нескольких ферментных дефектов, и в таких случаях принято говорить о неидентифицированных типах ГБ. Нарушение расщепления гликогена может поражать в первую очередь печень и/или мышцы, поэтому в настоящее время оправданным также считается патогенетическое деление ГБ на печеночные, мышечные и смешанные формы. Приводимая рабочая классификация ГБ учитывает типы и эпонимы заболевания, ферментные дефекты, важнейшие клинико-лабораторные характеристики, особенности течения и прогноза этой патологии (Приложение Г1).

1.6 Клиническая картина

Почечные поражения при ГБ I типа проявляются фокально-сегментарным гломерулосклерозом, сопровождающимся протеинурией и достаточно часто — снижением почечных функций; очень редко — вторичным амилоидозом AA-типа с отложением амилоида в печени и почках опять же с развитием протеинурии; тубулярными нарушениями проксимального типа, напоминающими синдром Фанкони; нефролитиазом и нефрокальцинозом. При ГБ I типа длительное время наблюдается гиперфльтрация с показателями клиренса креатинина ≥ 200 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$. Сохраняющаяся гиперфльтрация ведет к «перегрузке» нефронов и, согласно теории Бреннера, последующему склерозированию гломерул и интерстиция. Клинически это выражается в микроальбуминурии с трансформацией ее в нарастающую протеинурию и параллельном снижении скорости клубочковой фильтрации вплоть до формирования хронической почечной недостаточности. Развитию этих изменений способствует неадекватный контроль гликемии и других метаболических нарушений. В возрасте после 20 лет ренальные дисфункции различной степени наблюдаются почти у 70% пациентов с ГБ I типа.

Фанкони-подобный синдром развивается редко, и нарушение функции проксимальных канальцев проявляется генерализованной аминокацидурией, фосфатурией и проксимальным типом почечного канальцевого ацидоза за счет потери бикарбонатов с мочой. Маркером проксимальной дисфункции служит повышенная экскреция с мочой β_2 -микроглобулина. Характерная для синдрома Фанкони глюкозурия отсутствует, т.к. уровень глюкозы в крови и, соответственно, ее фильтрация очень низки. Как правило, Фанкони-подобный синдром развивается у детей раннего возраста с недостаточно эффективной метаболической коррекцией. Нормализация концентрации глюкозы довольно быстро приводит к ликвидации признаков дисфункции проксимальных канальцев, что подтверждает вторичный характер почечных нарушений.

Нефролитиаз и нефрокальциноз чаще наблюдают в более старшем возрасте. Проявлениями этих состояний могут быть почечные колики с отхождением конкрементов, обструкция, гематурия, инфекция мочевыводящих путей.

У некоторых больных развивается легочная гипертензия, прогрессирующая в хроническую сердечную недостаточность и приводящая к смерти в юношеском возрасте.

Поражение головного мозга, возникающее, скорее всего, вследствие повторных тяжелых гипогликемических атак, также может быть обнаружено у пациентов с

гликогенозом I типа. Иногда у таких детей диагностируют изменения при проведении тестов на высшую нервную деятельность и при исследовании вызванных слуховых потенциалов. Причем эти нарушения в значительной степени коррелируют с частотой госпитализаций по поводу гипогликемических атак, тогда как выявление аномалий при электроэнцефалографии (ЭЭГ) полностью совпадает с несоблюдением пациентом диеты.

Поражение мышц при ГБ Ia типа (т.н. метаболическая миопатия) протекает с формированием миопатического синдрома и нарушением функции мышц. Симптомы болезни характеризуются наличием выраженной мышечной гипотонии с последующим нарастанием слабости и атрофии мышц проксимальных отделов рук и ног (амиотрофический симптомокомплекс).

Клинический фенотип ГБ Ib типа практически не отличим от такового при ГБ Ia типа. Наряду с клиническими симптомами и лабораторными изменениями, имеющимися при гликогенозе Ia, характерными признаками гликогеноза Ib являются тяжелые рецидивирующие инфекции и воспалительные заболевания кишечника, что связано с наличием нейтропении и дисфункции нейтрофилов. В отличие от гена глюкозо-6-фосфатазы экспрессия гена транслоказы глюкозо-6-фосфатазы происходит не только в печени, но и в гемопоэтических клетках-предшественниках, что может служить объяснением возникновения нейтропении и частых инфекций. Однако у определенной группы пациентов с гликогенозом Ib нейтропению не обнаруживают, что, возможно, связано с мутацией транслоказы глюкозо-6-фосфатазы с резидуальной транспортной активностью.

Как уже было отмечено, характерная особенность больных гликогенозом Ib — высокая частота развития воспалительных заболеваний кишечника (крупноподобного колита). Среди сопутствующих симптомов встречаются: лихорадка, диарея, периоральные и перианальные изъязвления. Однако никакой корреляции между тяжестью основного заболевания и кишечными симптомами не зафиксировано. Также не установлено связи между генотипом и наличием нейтропении, бактериальных инфекций и системных осложнений у пациентов с гликогенозом Ib.

Тяжелые инфекционные осложнения у данных пациентов связаны как с нейтропенией, так и с функциональными дефектами полиморфноядерных нейтрофилов и моноцитов. У детей раннего возраста с ГБ Ib могут наблюдаться частые отиты, гингивиты и фурункулез. Так же, как и при гликогенозе Ia, пациенты с типом Ib могут страдать периодической диареей. Основной причиной нарушения стула является воспаление

слизистой оболочки кишечника, что подтверждается повышением экскреции α_1 -антитрипсина с фекалиями и наличием гистологических признаков колита.

Довольно редко у больных гликогенозом Ib может развиваться терминальная почечная недостаточность, и в этих случаях необходима трансплантация почки. В данной группе пациентов повышена частота встречаемости аутоиммунных поражений щитовидной железы и гипотиреоза, при этом для больных гликогенозом Ia патология щитовидной железы нехарактерна. Впрочем, гипотетически, основываясь на описанном факте незначительного повышения сывороточной концентрации тиреотропного гормона, даже у пациентов с явным гипотиреозом можно предположить возникновение сопутствующего поражения на гипоталамо-гипофизарном уровне.

ГБ III типа. Клинически болезнь проявляется в периоде новорожденности или раннем детстве и характеризуется гепатомегалией, гипогликемией, дислипидемией, гипостатурой и в некоторых случаях — небольшим отставанием в умственном развитии. Симптомы поражения мускулатуры могут обнаружиться вместе с нарушением функционального состояния печени или через долгое время после исчезновения печеночных симптомов, или же после купирования последних в детстве. В небольшой группе пациентов мышечные симптомы диагностировали только во взрослом состоянии в отсутствии информации о каких-либо изменениях печени в детстве и последующей жизни. Обычно выраженность симптоматики поражения печени уменьшается с возрастом и полностью отсутствует в постпубертате. Крайне редко имеет место прогрессирующее поражение печени вплоть до цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. Медленнопрогрессирующая мышечная слабость, незначительная в детском возрасте, зачастую выходит на первый план у взрослых, больных гликогенозом IIIa, нарастает гипотрофия мышц дистальных отделов конечностей. Также у большинства пациентов с гликогенозом IIIa в разной степени поражаются органы сердечно-сосудистой системы — от ЭКГ-признаков желудочковой гипертрофии до выраженной кардиомегалии. У таких пациентов могут иметь место аномалии лицевого скелета (вдавленная переносица и широкий вздернутый кончик носа, слабовыраженные скаты носа, дугообразный рот с тонкой красной каймой, а также глубоко посаженные глаза). У больных гликогенозом III типа встречаются хронические отиты или рецидивирующие синуситы. Некоторые больные с гликогенозом III попадают в группу высокого риска развития остеопороза, что, в свою очередь, может являться следствием лактатацидоза и гипогонадизма.

Поражение мышц при ГБ III типа (т.н. метаболическая миопатия) проявляется генерализованной гипотонией мышц с последующим формированием амиотрофического симптомокомплекса в скелетной мускулатуре, сопровождающимся быстрым угасанием сухожильных и периостальных рефлексов. Особенностью синдрома поражения мышц при данном заболевании является сочетание этих изменений с ограничением подвижности позвоночника, напоминая по клиническим проявлениям анкилозирующий спондилоартроз (болезнь Бехтерева). Однако, в отличие от него, рентгенологические признаки этого заболевания при гликогенозе III типа отсутствуют. Нарастание двигательных расстройств медленное. Обычно больные доживают до зрелого возраста.

Поражение почек при ГБ III типа проявляется ренальным тубулярным ацидозом.

ГБ IV типа. Клинические признаки гликогеноза IV крайне разнообразны ввиду обширного спектра потенциально поражаемых тканей. Такое различие в фенотипических проявлениях может быть обусловлено существованием тканеспецифичных изоформ дефицитного фермента. В настоящее время выделяют следующие формы заболевания: классическая печеночная, непрогрессирующая печеночная, фатальная перинатальная нервно-мышечная, врожденная нервно-мышечная, детская нервно-мышечная, взрослая нервно-мышечная с изолированной миопатией.

Ребенок, больной классической печеночной формой гликогеноза IV, при рождении ничем не отличается от здорового новорожденного. Однако болезнь быстро прогрессирует и приводит к развитию цирроза печени уже в раннем детстве, впоследствии быстро развивается печеночная недостаточность, которая приводит к смерти в возрасте 3–5 лет. У таких детей диагностируют плохую прибавку массы тела, гепатоспленомегалию и цирроз печени уже в первые 18 мес жизни. Крайне редко печеночная форма прогрессирует медленно или не прогрессирует вовсе. У больных непрогрессирующей разновидностью может быть обнаружена гепатоспленомегалия и незначительное повышение содержания трансаминаз в сыворотке крови. Обычно у таких детей не отмечается нарушения роста и развития, со временем концентрации печеночных ферментов могут вернуться к нормальным значениям.

При поражении нескольких систем принято говорить о сочетанной форме ГБ IV типа, признаки которой включают в себя периферическую миопатию с развитием кардиомиопатии или без нее, а также нейропатию и цирроз печени. Симптомы заболевания могут проявиться как в неонатальном периоде, так и у взрослых. Нейромышечные изменения подразделяют на 4 группы, в зависимости от времени их

возникновения. У детей с перинатальной (фатальной) формой болезни, которая может послужить причиной водянки плода и водянки оболочек плодного пузыря, нередко развивается артрогрипоз конечностей вследствие акинезии. При обнаружении у матери во время беременности кистозной гиромы в шейке матки можно предполагать о потенциальной вероятности развития данной патологии у ребенка. У больных с сочетанной формой выявляют гипотонию, гипорефлексию, кардиомиопатию, угнетение дыхания и поражение нервной системы на уровне нейронов. Поражение печени нетяжелое и не приводит к развитию цирроза и печеночной недостаточности. Летальный исход в неонатальном периоде неизбежен.

Клиническими симптомами детской нейромышечной формы данного заболевания являются миопатия и кардиомиопатия, которые могут возникать в любом возрасте. Первые признаки патологии — непереносимость физических нагрузок, одышка при физическом напряжении и застойная сердечная недостаточность в запущенных случаях. В патологический процесс может быть вовлечена только мышечная ткань, при этом уровни сывороточной креатининкиназы могут оставаться в пределах нормальных значений.

Взрослая форма данного заболевания представляет собой изолированную миопатию или полиглюкозановую болезнь (болезнь Лафоры). Симптомы заболевания могут напоминать таковые при мышечной дистрофии: прогрессирующее нарушение походки и слабость проксимальных отделов конечностей (больше в руках, чем в ногах). Поражаются верхний и нижний моторные нейроны. Заболевание может проявиться в виде пирамидного тетрапареза, периферической нейропатии, раннего нейрогенного мочевого пузыря, экстрапирамидных симптомов, судорог и когнитивных нарушений, приводящих к развитию деменции.

ГБ VI типа. Заболевание проявляется в раннем детском возрасте в виде гепатомегалии и задержки роста. Обычно заболевание протекает доброкачественно, с достижением стойкой ремиссии симптомов по мере роста ребенка. Клиническая картина зависит от степени выраженности гипогликемии, которая при данной форме патологии может быть легкой или среднетяжелой. Из главных симптомов болезни: задержка роста, значительная гепатомегалия. При некоторых мутациях сохраняется резидуальная активность фермента, и у таких пациентов болезнь протекает легче.

ГБ IXa типа является одной из самых мягких форм гликогеноза и сходна по своему течению с типом VI. Клинические проявления обоих подтипов (IXa1, IXa2) идентичны и включают гепатомегалию, задержку роста и моторного развития, гипотонию.

Спленомегалия, цирроз печени, «кукольное» лицо, остеопороз, неврологические поражения, повышения уровня сывороточного лактата, метаболический ацидоз и почечно-канальцевый ацидоз у данных пациентов выявляют чрезвычайно редко. Заболевание характеризуется доброкачественным течением — зачастую у взрослых пациентов отсутствует какая-либо симптоматика. С возрастом также постепенно исчезают клинические признаки и нормализуются биохимические показатели.

При ГБ IXb типа классические клинические признаки: низкий рост, выраженная гепатомегалия, диарея, мышечная гипотония в сочетании с легкой мышечной слабостью.

ГБ IXc дебютирует в детском возрасте и характеризуется гепатомегалией с нарушением функции печени, мышечной гипотонией, задержкой роста. В большинстве случаев со временем выраженность этих симптомов уменьшается, однако у некоторых больных имеется высокий риск развития фиброза и цирроза печени.

ГБ 0 типа. Эта редкая форма болезни развивается в период новорожденности или в раннем детстве и характеризуется гипогликемией натощак, гиперкетонемией, низкими уровнями аланина и лактата в сыворотке крови. Хотя прием пищи купирует симптомы, в постпрандиальном периоде развивается гипергликемия и гиперлактатемия.

Диапазон фенотипических проявлений этой патологии достаточно широк. Симптомы обусловлены в первую очередь гипогликемией и включают в себя: глубокий сон вплоть до летаргии, бледность кожных покровов, тошноту, рвоту и иногда судороги по утрам, до принятия пищи. При этом у некоторых больных какие-либо отклонения лабораторных показателей от нормы отсутствуют либо слабо выражены. Важно отметить, что, несмотря на низкие показатели гликемии, у большинства детей не установлено никаких нарушений психического развития или когнитивных дисфункций. При агликогенозе размеры печени не увеличиваются. Сходными признаками практически всех пациентов с такой патологией являются низкий рост и остеопения. При этом различные отдаленные симптомы, встречающиеся при прочих типах гликогенозов, не наблюдаются при типе 0. Крайне редко ГБ 0 типа может манифестировать с гипергликемией и глюкозурией, что может вызвать определенные трудности при постановке диагноза.

Процессы глюконеогенеза и окисления жирных кислот остаются интактными, что объясняет более легкое течение данного типа гликогеноза по сравнению с прочими печеночными формами заболевания. Тем не менее, при более длительном голодании развивающаяся тяжелая гиперкетонемия и высокие концентрации жирных кислот в крови

подавляют высвобождение аланина из скелетных мышц, что приводит к угнетению процессов глюконеогенеза и усилению гипогликемии.

При мышечной форме ГБ 0 типа отмечается гипертрофическая кардиомиопатия, непереносимость физических нагрузок, нарушение ритма сердца вплоть до его остановки.

2. Диагностика

2.1 Жалобы и анамнез

- При сборе анамнеза рекомендовано обратить внимание на жалобы на:
 - слабость;
 - повышенную утомляемость;
 - бледность кожных покровов;
 - повышенную потливость;
 - запах «ацетона изо рта»;
 - тремор конечностей;
 - повышенное чувство голода;
 - плач без причины, повышенная раздражительность натошак;
 - трудности при пробуждении (особенно после ночного сна);
 - эпизоды судорог;
 - увеличение в размерах живота;
 - носовые кровотечения;
 - задержка роста;

Комментарий: при ГБ I типа течение заболевания острое. Возраст начала болезни — неонатальный период, чаще 1-й год жизни (в 3–4 мес). Манифестирует с гипогликемией и лактатацидозом, вскоре присоединяется выраженная гепатомегалия и/или гипогликемические судороги. Если больной переживает острые метаболические кризы младенческого возраста, то заболевание приобретает хроническое течение. Прогрессирует нарушение функции почек, подагрический артрит, отставание в росте, задержка полового созревания. Патология почек манифестирует протеинурией, далее могут присоединяться нефролитиаз, нефрокальциноз, гипертония, амилоидоз, синдром Фанкони, дистальный почечно-тубулярный ацидоз с исходом в хроническую почечную недостаточность, требующую гемодиализа и/или трансплантации почек. На фоне

гиперлипидемии может развиваться хронический панкреатит. Также характерны носовые кровотечения, остеопения, остеопороз, склонность к переломам. Диагностируют гепатомегалию (реже — с печеночной недостаточностью), часто аденоматоз печени, имеющий склонность к злокачественному перерождению (гепатома, гепатоцеллюлярная карцинома). Печеночные аденомы относятся к хорошо известным осложнениям ГБ I типа. Развитие аденом печени при ГБ возможно в любом возрасте, однако обычно они образуются между вторым и третьим десятилетием жизни с частотой от 16 до 75%, которая не зависит от пола пациентов. Они могут быть единичными и множественными, нередко склонны к озлокачествлению. Период малигнизации опухоли может занимать до 28 лет. В постпубертатный период на первый план выступает гиперурикемия с ее клиническими осложнениями.

2.2 Физикальное обследование

- При физикальном осмотре рекомендовано обратить внимание на наличие:
 - большого, выступающего живота;
 - отставание в росте;
 - гипотрофию;
 - выраженную гепатомегалию;
 - локальные отложения подкожной жировой клетчатки, преимущественно на щеках («кукольное» лицо), груди, ягодицах, бедрах;
 - кожные ксантомы на локтях, коленях, ягодицах, бедрах.

Комментарий: увеличение печени обусловлено как накоплением гликогена (не только в цитоплазме, но и в ядрах клеток), так и накоплением липидов (стеатоз печени). При этом селезенка обычно не увеличена в размерах за исключением случаев, когда развивается цирроз печени.

Почки также увеличены и содержат депозиты гликогена в канальцевом эпителии, но селезенка нормальных размеров, наряду с дегенерацией сетчатки в виде множественных дискретных парамакулярных вкраплений желтого цвета.

2.3 Лабораторная диагностика

- Рекомендовано проведение биохимического анализа крови

Комментарий: Гипогликемия (0,6–3,0 ммоль/л), чаще бессимптомная или с судорогами, тяжелым лактатацидозом (3,0–10,0 ммоль/л), возникает при малейшем голодании и при отсутствии своевременной верификации диагноза и лечения приводит к смерти в возрасте от 1 до 3 лет. Кроме того, в сыворотке крови отмечается повышение концентраций триглицеридов («хилезная» сыворотка), общего холестерина, а также ЛПОНП, ЛПНП, аполипопротеинов В, С и Е. Также отмечается гиперурикемия, повышение сывороточных концентраций аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ). У детей с ГБ III типа с вовлечением в патологический процесс мышцы, кроме указанных изменений, часто диагностируют повышение сывороточной концентрации креатинфосфокиназы (КФК) в покое. У пациентов с ГБ VI и IX типов отмечаются аналогичные лабораторные изменения, выраженность которых значительно меньше и купируется с возрастом (обычно в пубертатном периоде). Концентрация глюкозы в сыворотке крови обычно нормальна при ГБ IV типа и при мышечной форме 0 типа. При печеночной форме ГБ 0 типа отмечается гипогликемия и гиперкетонемия натощак, но гипергликемия и лактатацидоз после еды.

- Рекомендовано проведение исследования крови на кислотно-щелочное состояние
Комментарий: Метаболический ацидоз (рН крови до 7,34 и ниже) ухудшает состояние больного и приводит к декомпенсации с развитием респираторного дистресс-синдрома при заболеваниях верхних дыхательных путей.
- Рекомендовано проведение клинического анализа крови
Комментарий: у пациентов с ГБ Ib типа отмечается абсолютная нейтропения: менее 1000 клеток/мл, а также анемия различной степени выраженности.
- Рекомендовано проведение исследования крови на гемостаз (коагулограмма)
Комментарий: у пациентов со сниженной функцией печени может отмечаться снижение протромбинового индекса (ПИ) и повышение международного нормализованного отношения (МНО).
- Рекомендуется проведение 3-суточного непрерывного мониторинга глюкозы в крови.

Комментарий: *однократных хаотичных измерений концентрации глюкозы в крови с помощью глюкометра часто бывает недостаточно для выявления скрытых гипогликемий, в связи с чем рекомендуется данный метод исследования.*

2.4 Инструментальная диагностика

- Рекомендуется проведение ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости

Комментарий: *при УЗИ у всех больных отмечается значительное увеличение обеих долей печени, в особенности левой. Паренхима печени гиперэхогенна, структура ее характеризуется диффузной неоднородностью за счет множественных мелких гиперэхогенных эхосигналов с равномерным распределением по всему объему паренхимы. Отмечается также ослабление прохождения ультразвука в виде снижения четкости изображения дистальных участков паренхимы от 1/4 до 1/2 по глубине органа. Эта особенность эхографической картины обычно наиболее выражена при I типе ГБ по сравнению с III, VI, IX типом. Одновременно имеет место обеднение сосудистого рисунка печени: визуализируются единичные, тонкие, горизонтально направленные печеночные вены с ровным контуром; практически отсутствует рисунок мелких ветвей воротной вены. В редких случаях визуализируются аденомы печени (единичные или множественные), отличающиеся структурным разнообразием — гипоэхогенные с гиперэхогенным ободком или гиперэхогенные с анэхогенным ободком. Иногда отмечается небольшое увеличение размеров селезенки без изменений ее паренхимы и сосудистого рисунка.*

Определяют различные аномалии формы желчного пузыря (чаще — перегибы в области дна), увеличение его размеров, нарушение сократительной функции, утолщение стенок. Визуализируется диффузное увеличение поджелудочной железы, паренхима ее гипо- или гиперэхогенна, иногда неоднородна.

- Рекомендуется проведение УЗИ почек

Комментарий: *только при ГБ I типа отмечается увеличение размеров почек, утолщение паренхимы и повышение эхогенности коркового слоя. Собирательная система почек без особенностей.*

- Рекомендуется проведение эхокардиографии (ЭХО-КГ);

Комментарий: у пациентов с ГБ III типа иногда может отмечаться кардиомиопатия.

2.5 Иная диагностика

- Рекомендовано проведение морфологического исследования биоптата печени.

Комментарии: особенностью морфологической картины печени при гликогеновой болезни Ia типа является типичное изменение гепатоцитов: они имеют вид «растительных» клеток, границы их четкие, имеют штампованный вид, оптически пустую цитоплазму, часто вакуолизированное и смещенное к периферии ядро. В цитоплазме гепатоцитов наблюдается глыбчатое распределение гликогена, часто скапливающегося в больших количествах. Гликоген выявляется нередко и в вакуолизированных ядрах гепатоцитов. Наряду с этим отмечается выраженная белковая (вплоть до вакуольной), а также мелко- и крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов с их некробиозом и некрозом. Ретикулиновые и коллагеновые волокна, разрастаясь на месте гибели гепатоцитов, образуют ограниченные фиброзные очажки в дольках; наблюдается «капилляризация» синусоидов с последующей облитерацией их просвета. Воспалительные изменения либо отсутствуют, либо отмечается незначительная, преимущественно мононуклеарная инфильтрация портальных трактов, их фиброзирование с разрастанием соединительной ткани и внедрением септ в паренхиму органа, что ведет к перестройке его архитектоники. Возможно развитие цирроза с формированием «ложных» печеночных долек.

При ГБ III типа морфологические изменения печени в целом сходны с таковыми при ГБ I типа, однако выраженная белковая дистрофия клеток преобладает над жировой. Обычно имеется перипортальный и/или септальный фиброз, а иногда и микронодулярный цирроз печени, что, возможно, связано с накоплением аномального короткоцепочечного гликогена.

При ГБ IV типа характерным морфологическим признаком является наличие в цитоплазме гепатоцитов светло-эозинофильных включений округлой, овальной и бобовидной формы с оптически пустым ободком по периферии, PAS-позитивных, устойчивых к амилазе (т.н. гликогеновые тельца). При этом наиболее часто отмечается цирротическая трансформация печени. При электронной

микроскопии обнаруживают накопление амилопектиноподобного вещества как в нейронах, так и в мышечных волокнах.

При ГБ VI и IX типов гистопатологическая картина печени в целом сходна с таковой при I и III типе заболевания. Однако белковая дистрофия гепатоцитов преобладает над жировой, а степень их выраженности невысокая. Зафиксированы случаи интенсивной портальной и внутридольковой инфильтрации межуточной ткани печени преимущественно лимфоидными элементами. Фиброз обычно умеренный, но описаны случаи цирроза печени, особенно при IXc типе.

- Рекомендовано проведение молекулярной диагностики. В настоящее время разработаны методы полного секвенирования генов, мутации в которых ответственны за развитие различных типов ГБ.
- Рекомендовано проведение пренатальной диагностики.

Комментарии: *пренатальная диагностика ГБ Ia типа возможна путем исследования биоптата печени плода (на сроке 18–22 нед) методами энзимодиагностики и методами ДНК-анализа.*

Пренатальная диагностика ГБ III типа возможна путем определения активности амило-1, 6-глюкозидазы в культуре амниоцитов, культуре и биоптате хориона и методами ДНК-анализа.

Пренатальная диагностика ГБ IV типа возможна путем определения активности амило-1, 4:1, 6-глюкантрансферазы в культуре амниоцитов, биоптате и культуре хориона и методами ДНК-анализа.

3. Лечение

Специфическое лечение ГБ до настоящего времени не разработано. Основным видом патогенетической терапии является режим питания и диета, направленные на предупреждение и борьбу с гипогликемией, метаболическим ацидозом, кетозом, гиперлипидемией, коррекцию нарушений функционального состояния гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта.

3.1 Консервативное лечение

При условии адекватной диетотерапии возможно минимизировать метаболические нарушения, связанные с течением болезни, а также снизить риск

развития отсроченных осложнений. Соотношение основных пищевых веществ в питании больных с различными типами гликогеноза отлично от такового у здоровых детей из-за повышения содержания углеводов и белка и снижения доли животного жира.

- Ввиду особенностей метаболизма при различных видах ГБ рекомендовано преимущественное увеличение потребления углеводов (I тип) или животного белка (III, VI и IX типы).

Комментарии: *снижение содержания жира в лечебных диетах направлено на коррекцию имеющихся нарушений липидного обмена.*

К сожалению, эффективность диетотерапии зачастую снижена из-за того, что пациенты попросту нарушают ее.

- Рекомендована, особенно для пациентов с I типом ГБ, организация дробного питания с равномерным распределением легкорастворимых углеводов в течение суток.

Комментарии: *с этой целью количество приемов пищи увеличивают до 6–8 раз в день (включая ранний завтрак в 6–7.00 и поздний ужин в 22.00), что позволяет поддерживать нормогликемию.*

При концентрации глюкозы ниже 2,5 ммоль/л дополнительно вводят 1–2 ночных кормления.

- Рекомендовано назначение сырого кукурузного крахмала, имеющего свойство медленно и непрерывно расщепляться под действием панкреатической амилазы до глюкозы, что позволяет обойтись без частого круглосуточного кормления.

Комментарии: *в связи с особенностями молекулярного строения, усвоение глюкозы из кукурузного крахмала выше, чем из картофельного. Первые попытки использования сырого кукурузного крахмала предпринимают к концу 1-го года жизни ребенка. Крахмал смешивают с водой, безлактозными/безсахарозными смесями, соевым молоком или с другими напитками, не содержащими сахара, которые получает ребенок. Для младенцев и детей раннего возраста целевая доза кукурузного крахмала составляет порядка 1,6 г/кг (каждые 3–4 ч, включая ночной прием), а для пациентов, достигших школьного возраста, она возрастает до 1,7–2,5 г/кг (каждые 4–6 ч).*

Применение крахмала позволяет достичь и поддерживать удовлетворительную концентрацию глюкозы в крови в среднем на протяжении 4,25 ч (диапазон от 2,5 до 6 ч). При осуществлении регулярного контроля гликемии может снизиться степень вовлеченности почек в патологический процесс.

С 2007 г. при диетотерапии ГБ применяется новый вид крахмала (необработанного модифицированного кукурузного — обозначение «WMHM20»). Использование его в диете в дозе 2,0 г/кг (смешанного с водой) сопровождалось у большинства наблюдаемых пациентов с Ia, Ib и III типами ГБ достижением большей продолжительности нормогликемии и более благоприятного метаболического контроля (по сравнению с применением традиционного кукурузного крахмала).

- При диетотерапии гликогенозов рекомендовано соблюдение определенного режима питания.

Комментарии: *первый прием пищи, как правило, назначают на 5–6.00 утра, он может состоять из каши, отварной вермишели, чая с глюкозой, далее следуют основной и 2-й завтрак, обед, полдник, ужин. Последний прием пищи приходится на 22–23.00 ч, состоит главным образом из кефира и обезжиренного творога. В 24 ч и при необходимости ночью дают кукурузный крахмал.*

Среднесуточные нормы потребности в пищевых веществах и энергии детей с часто встречающимися типами ГБ представлены в Приложении Г2.

- В связи со склонностью больных гликогенозом к развитию ацидоза и гиперлактатемии рекомендовано ограничивать или полностью исключать из рациона сахарозу (пищевой сахар), фруктозу и галактозу, т.к. эти сахара у пациентов с ГБ обмениваются не до глюкозы, как у здоровых, а до лактата, что может усугублять лактатацидоз.

Комментарии: *содержание легкоусваиваемых углеводов составляет 5–20% от общего суточного количества углеводов пищи, преимущественно за счет глюкозы — в среднем 40–80 г глюкозы в сут.*

- В связи с выраженными нарушениями функции печени и желчеотделения больным с ГБ рекомендовано назначать диету № 5, лишенную экстрактивных веществ,

продуктов, богатых эфирными маслами и органическими кислотами, жирных, острых и пряных блюд, приправ.

- Рекомендовано исключить жировые продукты (сливочное и топленое масло, сметана, сливки), богатый холестерином яичный белок, кондитерские изделия с кремом, мягкая сдобная выпечка.
- Рекомендовано ограничивать или исключать продукты, содержащие фруктозу и галактозу: пищевой сахар, цельное молоко и его производные, содержащие молочный сахар (лактозу), фрукты (свежие и сушеные), корнеплоды, шпинат, щавель, все сладкие кондитерские изделия, плодоовощные концентрированные соки, фруктовые воды, мед, варенье, сиропы, конфеты, а также некоторые медикаменты, содержащие сахар.
- Для предупреждения развития кетоацидоза рекомендовано исключить продукты, богатые среднецепочечными триглицеридами (кокосовое масло, некоторые специализированные смеси для энтерального питания).
- Рекомендованы нежирные сорта мяса и рыбы, все крупы, макаронные изделия, яичный белок, молоко, кефир, йогурты жирностью не более 1,5%, обезжиренный творог, неострый сыр жирностью 5–10%, подсушенный пшеничный хлеб, сухие несладкие галеты, сладости, приготовленные на глюкозе, фрукты и овощи, содержащие сравнительно небольшое количество фруктозы (лимон, зеленые яблоки, клюква, земляника, облепиха, картофель), все виды капусты (белокачанную — умеренно), огурцы, томаты (ограниченно), тыква, кабачок, патиссоны, баклажаны, лук-порей, огородная зелень (ограниченно), фруктовые соки, разбавленные на 1/2 кипяченой водой, некрепкий чай, отвары и морсы, приготовленные из разрешенных фруктов и ягод с добавлением глюкозы, растительное масло (подсолнечное, кукурузное, льняное, соевое, рапсовое, тыквенное) в количестве 3–4 ч.л. в день (добавлять непосредственно в блюда).
- Детям с I типом ГБ рекомендовано применение низко- и безлактозных смесей для питания детей 1 года жизни на молочной и соевой основе, смеси для энтерального питания, лишенные лактозы и не содержащие среднецепочечных триглицеридов (Нутризон, Голландия; Клинутрен Диабет, Швейцария и др.).

- Принципы лечебного питания при ГБ III типа рекомендованы такие же как при болезни типа I, но поскольку тенденция к гипогликемии менее выражена, то для поддержания нормального содержания глюкозы в крови в ночное время достаточно использования сырого кукурузного крахмала.

Комментарии: *таким образом, диета при гликогенозе типа III менее рестриктивна, и ограничения сахара при ней зачастую не требуется. Разрешается также применение в рационе питания грудного молока, стандартных его заменителей или смесей с повышенным содержанием белка. Поскольку пищевые белки служат источником аминокислот, являющихся субстратом глюконеогенеза, их потребление способствует уменьшению углеводной нагрузки (потенциально приводящей к развитию гипогликемии и лактатацидоза), а при III типе — и улучшению мышечного обмена белка.*

- Постоянное интрагастральное питание применяют в ночное время рекомендовано осуществлять путем зондового введения питательных смесей, с аналогичной целью могут использоваться растворы глюкозы (при условии медленного и контролируемого поступления в организм).

Комментарии: *интенсивность поступления питательной смеси определяется скоростью физиологической продукции глюкозы печенью: в младенческом возрасте она составляет примерно 8–10 мг глюкозы/кг в мин.*

- Рекомендовано применение витаминов, минеральных веществ и витаминно-минеральных комплексов обусловленное преимущественно дефицитарностью рестриктивных диет по ряду микронутриентов (особенно при I типе заболевания).

Комментарии: *целесообразность применения тех или иных витаминных препаратов, пищевых добавок с содержанием минеральных веществ или витаминно-минеральных комплексов определяется лечащим врачом.*

- В комплексном лечении обменных нарушений при ГБ рекомендовано введение кокарбоксилазы, способствующей образованию ацил-КоА.
- При дефиците карнитина рекомендована заместительная терапия левокарнитином.
- При вторичных осложнениях ГБ (вторичные тубулопатии, печеночные и билиарные дисфункции и др.) рекомендована коррекция тубулярных расстройств,

остеопороза, устранение застойных явлений в желчном пузыре (рекомендовано применение желчегонных препаратов, повышение эвакуаторной функции желчного пузыря), рекомендовано назначение гепатопротекторов, липотропных вещества.

- При возникновении метаболического ацидоза рекомендовано внутривенное введение щелочных растворов натрия гидрокарбоната.

Комментарии: *в случае развития ацидоза необходимо введение раствора соды (1–2 ммоль/кг в сут в 4 приема) или цитрата калия (5–10 МЕд каждые 8–12 ч).*

- С антипротеинурической целью и для предотвращения ухудшения функции почек рекомендовано использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл^{ж,вк*}, рамиприл*).

- При развитии гиперурикемии рекомендовано применять аллопуринол^{ж,вк} (10 мг/кг в сут, в 3 приема).

- Если концентрация триглицеридов в сыворотке крови сохраняется выше 10 ммоль/л, несмотря на диетотерапию, рекомендовано назначение препаратов, снижающие их уровень (никотиновая кислота, фибраты), чтобы уменьшить риск развития холелитиаза и панкреатита.

- При нейтропении рекомендовано назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора^ж (Г-КСФ)

Комментарий: *использование Г-КСФ при ГБ типа Ib позволяет восстановить функции красного костного мозга, скорректировать нейтропению, снизить степень тяжести бактериальных инфекций, воспалительных изменений кишечника и метаболических нарушений, улучшив тем самым прогноз заболевания. Длительная терапия Г-КСФ проводится в дозе 5 мкг/кг массы тела на инъекцию до 2–3-х введений в нед.*

- Пациентам, получающим лечение Г-КСФ, рекомендован тщательный мониторинг размера селезенки (спленомегалия), клинических параметров крови (тромбоцитопения) и плотности костей (остеопороз), а также регулярное наблюдение у гематолога и онколога (карцинома почек).

- Рекомендовано назначение производные 5-аминосалициловой кислоты при лечении воспалительных заболеваний кишечника.
Комментарий: при лечении воспалительных заболеваний кишечника часто эффективна комбинация Г-КСФ и производных 5-аминосалициловой кислоты. Однако в некоторых случаях такое лечение не имеет успеха, что требует других терапевтических подходов.
- Глюкокортикоидная терапия при лечении воспалительных заболеваний кишечника не рекомендована, учитывая стероид-индуцируемый гликогенолиз, возможность усугубления лактатацидоза и гиперлипидемии.
- Применение иммуносупрессантов (метотрексат, азатиоприн и 6-меркаптопурин) не рекомендовано, так как сопровождается риском избыточной иммуносупрессии и усиления нейтропении у пациентов с гликогенозом типа Ib.
- Лечение адалимумабом (рекомбинантные человеческие антитела к фактору некроза опухолей) не рекомендовано. Было проведено у одного больного с гликогенозом типа Ib, имевшего воспалительное заболевание кишечника, рефрактерное к стандартной лекарственной терапии, и оказалось эффективным.

3.2 Хирургическое лечение

Чрезвычайно важен вопрос подготовки пациентов с ГБ к оперативным вмешательствам. Перед проведением каких-либо хирургических манипуляций у таких пациентов необходимо нормализовать показатели свертываемости крови (скорость агрегации тромбоцитов) посредством продолжительного питания через назогастральный зонд (непрерывно в течение 1 нед) или посредством внутривенной инфузии глюкозы в течение 24–48 ч. В до- и послеоперационном периоде крайне важен регулярный контроль уровня глюкозы и лактата в крови. Терапия диазоксидом в низкой дозе позволяет продлить нормогликемический период после принятия пищи, а также может снизить уровень тощакового лактатацидоза и ускорить восстановление в послеоперационном периоде.

- Рекомендована ортотопическая трансплантация печени (ОТП).

Комментарий: являясь единственно эффективным способом радикального лечения тяжелых фатальных заболеваний печени, успешно применяется в

педиатрической практике. При метаболических болезнях печени, в частности, при гликогенозах показания к ОТП устанавливаются при наличии цирроза печени и его осложнений, наиболее часто возникающих при III и IV типе заболевания. В настоящее время опыт выполнения ОТП у детей с гликогенозами весьма ограничен, поэтому результаты хирургического лечения неоднозначны. Тем не менее, трансплантация печени при ГБ позволяет скорректировать все биохимические нарушения, включая гипогликемию, связанные с поражением органа, однако до сих пор не ясно, способно ли такое оперативное вмешательство обратить или предотвратить поражение почек. При этом ОТП обычно никак не влияет на персистенцию нейтропении или приводит лишь к временной ее коррекции. Остается недоказанной возможность предотвращения прогрессирования поражения печени, которое может даже усиливаться на фоне иммуносупрессивной терапии после ОТП. Среди описанных осложнений возможны: хроническое отторжение трансплантата, посттрансфузионный гепатит С, почечная недостаточность, подагрический артрит и тромбоз воротной вены, требующий повторной ОТП. Кроме того, имеются сведения о том, что у пациентов с гликогенозами могут быть достигнуты удовлетворительные среднесрочные исходы. Существует также мнение, что перед проведением ОТП важна тщательная оценка риска и пользы, она целесообразна лишь при высоких рисках развития гепатоцеллюлярной карциномы или дисфункции печени. При наличии показаний к трансплантации рассматривается вариант сочетанной трансплантации печени и почек в случае одновременного нарушения функций этих органов; в литературных источниках сообщалось о нескольких подобных успешных случаях.

- При лечении аденом печени рекомендован персонализированный подход к каждому конкретному пациенту.

Комментарий: лечение аденом остается эмпирическим. Может быть применена выжидательная тактика или хирургическое вмешательство. У больных гликогенозом Ib может возникнуть необходимость в проведении трансплантации печени для предотвращения малигнизации печеночных аденом, а также в случае возникновения тяжелой, рефрактерной к лечению гипогликемии.

- Рекомендована трансплантация почек

Комментарий: при хронической почечной недостаточности трансплантация почек позволяет скорректировать только нарушения функции почек, не влияя на гипогликемию.

- Рекомендована чрескожная ударно-волновая литотрипсия или хирургическое лечение при нефрокальцинозе и нефролитиазе (по показаниям).

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

Учитывая специфику метаболических нарушений, клинические и лабораторные признаки заболевания, нередко протекающего с неудовлетворительным прогнозом, диагностика и лечение пациентов с ГБ должны осуществляться на 3 уровнях:

I — первый уровень (медицинские организации, оказывающие преимущественно первичную медико-санитарную, в том числе первичную специализированную, медицинскую помощь);

II — второй уровень (медицинские организации, оказывающие преимущественно специализированную медицинскую помощь, имеющие в своей структуре специализированные межмуниципальные отделения и (или) межмуниципальные центры, а также районные и городские диспансеры, многопрофильные городские больницы);

III — третий уровень (Федеральный – Научный центр здоровья детей. Медицинские организации, оказывающие специализированную медицинскую помощь, а также медицинские учреждения, оказывающие высокотехнологичную медицинскую помощь).

Задачи *I* уровня:

1. заподозрить заболевание по клиническим признакам (бледность кожных покровов, увеличение размеров живота, гепатомегалия, судороги, трудные пробуждения, беспокойство ребенка при длительных периодах между кормлениями, наличие ГБ у сибсов и др.);
2. если возможно, провести исследование гликемических кривых при нагрузке глюкозой;
3. направить на консультацию в медицинское учреждение *II* уровня.

Задачи *II* уровня:

1. подтверждается (или исключается) диагноз ГБ;
2. диспансерное наблюдение — используя рекомендации, проводить дополнительную клинико-функциональную диагностику и лечение.

Задачи III уровня:

1. *детальное обследование пациента с ГБ не реже 1 раза в год с выдачей заключения о дальнейшей тактике лечения;*
2. *ДНК-диагностика, пренатальная диагностика ГБ;*
3. *плановое лечение.*

После постановки диагноза «Гликогеновая болезнь» желательно, чтобы именно лечащий врач сообщил родителям о заболевании их ребенка. Весьма вероятно, что во время первой беседы родители в связи с шоковой реакцией на сообщение о диагнозе и непривычностью медицинской терминологии не смогут усвоить всю необходимую для них информацию. Поэтому важно, чтобы объяснения врача были достаточно просты и понятны людям, не имеющим медицинского образования. С родителями следует провести повторную встречу через 1–2 дня и ответить на вопросы, которые могут у них возникнуть. Другим сотрудникам центра (медицинским сестрам, психологам, социальным работникам, диетологу и др.), участвующим в лечении ребенка с ГБ, также следует уделить внимание родителям ребенка, объясняя или акцентируя их внимание на наиболее важных аспектах лечения. Как известно, далеко не все родители способны адекватно оценить некоторые ключевые факты, касающиеся ГБ, поэтому в качестве источника информации необходимо использовать соответствующую литературу, которая всегда должна быть доступна.

Наибольшее количество типов ГБ относятся к неизлечимым заболеваниям, в связи с чем пациенты нуждаются в активном диспансерном наблюдении и непрерывной терапии в течение всей жизни (Приложение Г3).

Лечение пациентов с ГБ необходимо проводить в специализированных центрах. Терапия не ограничивается рамками медикаментозного лечения: таким больным требуется комплексная медицинская помощь при активном участии не только врачей, но и медицинских сестер, диетологов, психологов и социальных работников. Следует активно вовлекать в процесс лечения обоих родителей пациента и обучать их необходимым навыкам помощи больному ребенку. В ряде случаев необходима генетическая консультация родителей и других близких родственников больного гликогенозом.

Пациенты с ГБ нуждаются в частых повторных обследованиях с целью своевременного выявления возможных осложнений заболевания и своевременной терапевтической их коррекции, позволяющей предотвратить необратимые последствия.

В условиях Федерального центра рекомендуется регулярное амбулаторное наблюдение за больными (поликлинический прием или дневной стационар) с госпитализацией в специализированную клинику (круглосуточное отделение) в случае развития осложнений заболевания.

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

6.1. Исходы и прогноз

Доказано, что ранний и эффективный перевод на специализированную диету способствует снижению показателей смертности и заболеваемости пациентов с ГБ I типа, что позволяет большинству больных вести обычную жизнь. При достижении нормогликемии метаболические отклонения и клинические параметры улучшаются у большинства пациентов, несмотря на сохранение гиперлипидемии. Частота развития аденом снижается, однако не представляется возможным полностью предотвратить поражение почек, даже у пациентов с хорошим ответом на проводимую диетотерапию и медикаментозное лечение. Некоторые больные не достигают удовлетворительного ответа достаточной продолжительности, в связи с чем для них может быть рассмотрен вариант сочетанной трансплантации почек/печени. При гликогенозе Ib достижение удовлетворительного метаболического контроля может быть более проблематично в связи с тяжелыми рецидивирующими инфекциями и воспалительными заболеваниями кишечника. При III типе гликогеноза возможно как уменьшение выраженности клинико-лабораторной симптоматики, так и ее прогрессирование с развитием тяжелого фиброза печени вплоть до цирроза, требующего ОТП. ГБ IV типа наиболее часто заканчивается цирротической трансформацией печени и нарушением функции органа. Без соответствующего хирургического лечения такие дети умирают в возрасте до 5 лет. Типы VI и IX характеризуются более благоприятным течением, симптомы заболевания обычно купируются у взрослых.

Список литературы

1. Visser G., Rake J.P., Labrune P., Leonard J.V., Moses S., Ullrich K., Wendel U., Smit G.P. Consensus guidelines for management of glycogen storage disease type 1b - European Study on Glycogen Storage Disease Type 1. Eur. J. Pediatr. 2002; 161, Suppl. 1: S120-123.

2. Rake J.P., Visser G., Labrune P., Leonard J.V., Ullrich K., Smit G.P. Guidelines for management of glycogen storage disease type I - European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *Eur. J. Pediatr.* 2002; 161, Suppl. 1: S112-119.
3. Kishnani P.S., Austin S.L., Arn P., Bali D.S., Boney A., Case L.E., Chung W.K., Desai D.M., El-Gharbawy A., Haller R., Smit G.P., Smith A.D., Hobson-Webb L.D., Wechsler S.B., Weinstein D.A., Watson M.S. Glycogen storage disease type III diagnosis and management guidelines. *Genet. Med.* 2010; 12(7): 446-463.
4. Kishnani P.S., Austin S.L., Abdenur J.E., Arn P., Bali D.S., Boney A., Chung W.K., Dagli A.I., Dale D., Koeberl D., Somers M.J., Wechsler S.B., Weinstein D.A., Wolfsdorf J.I., Watson M.S. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet. Med.* 2014; 16(11): e1.
5. Shen J.J., Chen Y.T. Molecular characterization of glycogen storage disease type III. *Curr. Mol. Med.* 2002; 2(2): 167-175.
6. Burda P., Hochuli M. Hepatic glycogen storage disorders: what have we learned in recent years? *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2015; 18(4): 415-421.
7. Melis D., Cozzolino M., Minopoli G., Balivo F., Parini R., Rigoldi M., Paci S., Dionisi-Vici C., Burlina A., Andria G., Parenti G. Progression of renal damage in glycogen storage disease type I is associated to hyperlipidemia: a multicenter prospective Italian study. *J. Pediatr.* 2015; 166(4): 1079-1082.
8. Li X.H., Gong Q.M., Ling Y., Huang C., Yu D.M., Gu L.L., Liao X.W., Zhang D.H., Hu X.Q., Han Y., Kong X.F., Zhang X.X. Inherent lipid metabolic dysfunction in glycogen storage disease IIIa. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2014; 455(1-2): 90-97.
9. Roscher A., Patel J., Hewson S., Nagy L., Feigenbaum A., Kronick J., Raiman J., Schulze A., Siriwardena K., Mercimek-Mahmutoglu S. The natural history of glycogen storage disease types VI and IX: Long-term outcome from the largest metabolic center in Canada. *Mol. Genet. Metab.* 2014; 113(3): 171-176.
10. Brooks E.D., Koeberl D.D. Large animal models and new therapies for glycogen storage disease. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2015; 38(3): 505-509.
11. Boers S.J., Visser G., Smit P.G., Fuchs S.A. Liver transplantation in glycogen storage disease type I. *Orphanet J. Rare Dis.* 2014; 9: 47.

12. Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей. М.: РОО «Центр социальной адаптации и реабилитации детей «Фохат». 2005. 364 с.
13. Уварова Е.В. Течение гликогеновой болезни печени у детей в условиях комплексной терапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 28 с.
14. Дедов И.И., Петеркова В.А. Руководство по детской эндокринологии. М.: Универсум Паблишинг, 2006. 600 с.
15. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. Часть 2. Основы патохимии. (Уч. пособие для студентов медицинских ВУЗов). С.-Пб.: ЭЛБИ, 2000. 688 с.
16. Клиническая диетология детского возраста: Руководство для врача. Под ред. Т.Э. Боровик, К.С. Ладодо. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. 608 с.
17. Цыгин А.Н. Сочетанные заболевания печени и почек у детей. Клиническая нефрология. 2009. 3: С. 47–51.
18. Ozen H. Glycogen storage diseases: new perspectives. World J. Gastroenterol. 2007; 13(18): 2541–2553.
19. Moses S.W., Parvari R. The variable presentations of glycogen storage disease type IV: a review of clinical, enzymatic and molecular studies. Curr. Mol. Med. 2002; 2: 177–188.
20. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Сурков А.Н., Потапов А.С., Баканов М.И., Полякова С.И., Гундобина О.С., Лозоватор А.Л. Гликогеновая болезнь у детей: учебное пособие (Болезни детского возраста от А до Я) М.: ПедиатрЪ: Союз педиатров России, 2012. 128 с.

Приложение А1. Состав рабочей группы

Баранов А.А., акад. РАН, профессор, д.м.н., директор ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, председатель Исполкома Союза педиатров России;

Намазова-Баранова Л.С., акад. РАН, профессор, д.м.н., директор-заместитель директора НИИ Педиатрии им. Г.Н. Сперанского ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, заместитель Председателя Исполкома Союза педиатров России;

Сурков А.Н., ученый секретарь ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, к.м.н., врач-гастроэнтеролог, член Союза педиатров России;

Потапов А.С., проф., д.м.н., зав. гастроэнтерологическим отделением с гепатологической группой ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, член Союза педиатров России.

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерий	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1.	Выполнено исследование концентрации глюкозы в сыворотке крови	C	1
2.	Выполнено ультразвуковое исследование печени и органов брюшной полости	C	1
3.	Выполнено назначение сырого кукурузного крахмала для нормализации концентрации глюкозы в крови	C	1
4.	Выполнено назначение диеты, направленной на уменьшение образования гликогена в печени	C	1

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Клинические рекомендации созданы на основании современных международных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и ведению больных с гликогеновой болезнью.

Гликогеновая болезнь относятся к редким наследственным заболеваниям, что исключает возможность проведения больших когортных и рандомизированных контролируемых исследований и для создания протоколов диагностики и терапии используются лишь тематические исследования экспертов, опубликованные в последние два десятилетия.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-гастроэнтерологи
2. Врачи-педиатры
3. Врачи общей врачебной практики (семейные врачи)
4. Врачи-генетики
5. Врачи ультразвуковой диагностики
6. Врачи-лаборанты
7. Врачи-патоморфологи
8. Студенты медицинских ВУЗов
9. Обучающиеся в ординатуре и интернатуре

Методы, используемые для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для оценки качества и силы доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE и PubMed. Глубина поиска – 8 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь, влияет на силу рекомендаций.

Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо. Любые различия в оценках обсуждались всей группой авторов в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций: консенсус экспертов.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте авторов разработанных рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать, насколько доступна для понимания интерпретация доказательств, лежащая в основе рекомендаций.

От врачей первичного звена (педиатров, гастроэнтерологов) получены комментарии в отношении доходчивости изложения данных рекомендаций, а также их оценка важности предлагаемых рекомендаций, как инструмента повседневной практики.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы (авторами рекомендаций). Каждый пункт обсуждался в отдельности.

Консультация и экспертная оценка

Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все

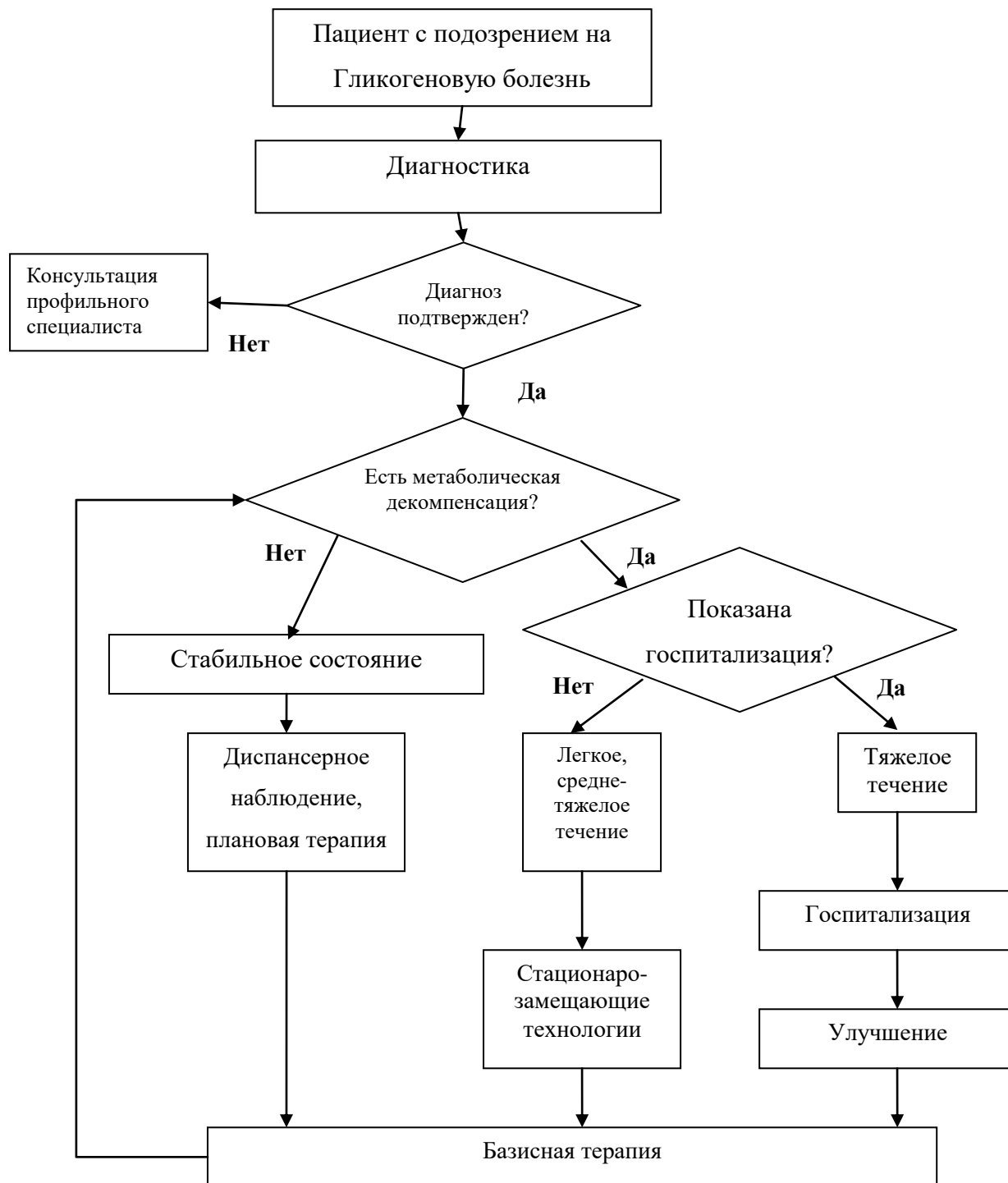
замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Актуализация данных клинических рекомендаций будет проводиться не реже, чем один раз в три года. Решение об обновлении будет принято на основании предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями с учётом результатов комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результатов клинической апробации.

Приложение А3. Связанные документы

Порядок оказания медицинской помощи: Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. N 366н "Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи"

Приложение Б. Алгоритм ведения пациента



Приложение В. Информация для пациентов

Гликогеновая болезнь (гликогенозы, болезни накопления гликогена) – это обобщающее название группы генетических заболеваний, в основе которых лежит нарушение образования или расщепления гликогена – главного источника глюкозы в организме, которая необходима нам для поддержания нормальной жизнедеятельности. Гликогеновую болезнь относят к редким заболеваниям, так как частота ее встречаемости составляет примерно 1 случай на 60 000 новорожденных. В обмене гликогена в организме участвует множество ферментов, активность которых при гликогеновой болезни в результате генетического дефекта (мутации) либо снижается, либо полностью отсутствует. В зависимости от нарушения функции того или иного фермента принято выделять различные типы заболевания. Так, в настоящее время известно до 15 типов гликогеновой болезни, которые подразделяют на печеночные, мышечные и смешанные формы. В настоящем пособии мы коснемся только тех типов гликогеновой болезни, которые протекают с преимущественным поражением печени (I, III, VI и IX типы).

В результате генетической предрасположенности у новорожденного ребенка гликоген не может быть превращен в глюкозу, поэтому он накапливается в печени в больших количествах, из-за чего орган приобретает огромные размеры, а в крови отмечается низкий уровень глюкозы. Без своевременного начала лечения состояние малыша ухудшается, непродолжительное голодание может привести к гипогликемической коме и даже летальному исходу. Поскольку глюкоза участвует во многих обменных процессах в организме, ее дефицит вызывает изменения других показателей крови. Например, увеличивается концентрация холестерина и триглицеридов, в результате чего развивается жировая инфильтрация печени, которая еще больше ухудшает ее функциональное состояние. Высокая концентрация лактата в крови приводит к так называемому метаболическому ацидозу, а увеличение содержания мочевой кислоты способствует развитию подагры. Дефицит кальция является причиной медленного роста детей, остеопороза и дефектов зубной эмали.

Специфическое лечение гликогеновой болезни до настоящего времени не разработано. На сегодняшний день основным правилом терапии является строгое соблюдение режима питания и специализированной диеты для предупреждения снижения уровня глюкозы ниже допустимых значений и связанных с этим других нарушений обмена веществ, а

также коррекцию нарушений функционального состояния печени, желчевыводящих путей и желудочно-кишечного тракта. Большое значение придается организации дробного питания с равномерным распределением легкорастворимых углеводов в течение суток.

Неотъемлемой составляющей диеты является назначение сырого кукурузного крахмала, имеющего свойство медленно и непрерывно расщепляться под действием ферментов поджелудочной железы до глюкозы. Его необходимо употреблять каждые 4-6 часов (включая ночной прием). Из пищевого рациона исключаются сахароза (пищевой сахар), фруктоза и галактоза, так как эти сахара при гликогеновой болезни могут усиливать нарушения обмена веществ и ухудшать состояние больных.

Хроническое заболевание оказывает негативное влияние на физическое состояние больного, снижает его активность и ограничивает жизнедеятельность, постепенно приводя к инвалидизации. Сегодня, благодаря развитию эффективных диагностических и лечебных подходов, гликогеновую болезнь можно эффективно контролировать, а с помощью систематической комплексной реабилитации предупреждать возникновение осложнений. Это позволяет снизить до минимума ограничения жизнедеятельности больного, тем самым способствуя его интеграции в общество.

Приложение Г1. Классификация, клинико-лабораторная и биохимическая характеристика гликогеновой болезни

Тип гликогеновой болезни, эпоним	Дефицитный фермент	Структура и особенности накопления гликогена	Ткани или клетки, в которых выявляется энзимный дефект					Лабораторные изменения		Другие симптомы, течение, прогноз
			Печень	Мышцы	Эритроциты	Лейкоциты	Фибробласты	Гипогликемия	Гиперлипидемия	
Ia, болезнь фон Гирке	Глюкозо-6-фосфатаза	Нормальная структура, повышенное содержание	+	-	-	-	-	+	+	Задержка роста и полового развития, лактатацидоз, гиперурикемия, подагра, аденомы печени, гепатоцеллюлярные карциномы, нефромегалия, нефролитиаз/нефрокальциноз, фокально-сегментарный гломерулосклероз, почечная недостаточность, кроноподобные воспалительные заболевания кишечника
Ib	Транслоказа глюкозо-6-фосфатазы (микросомальный транспортный белок T ₁)	То же	+	-	-	-	-	+	+	Аналогичны при типе Ia + нейтропения
Ic	Микросомальный транспортный белок T ₂	То же	+	-	-	-	-	+	+	Аналогичны при типе Ia
II, болезнь	α -1, 4-	Нормальная	+	+	-	±	+	-	+	Мышечная слабость,

Помпе	гликозидаза (кислая мальтаза)	структура, повышенное содержание, гликоген накапливается в лизосомах								сердечная недостаточность, смерть в возрасте около 2 лет (младенческий вариант)
III, болезнь Кори-Форбса (IIIa, b, c, d)	Амило-1, 6- гликозидаза и/или 4- α -D- глюканотранс фераза (гликоген- деветвящий фермент)	Короткие боковые цепи, повышенное содержание	+	+	+	+	+	+	+	Миопатия, фиброз или цирроз печени, либо улучшение состояния с уменьшением степени выраженности симптоматики
IV, болезнь Андерсен	Амило- 1, 4:1, 6- глюкантрансф ераза (гликоген- ветвящий фермент)	Удлиненные боковые цепи, нормальное содержание	+	+	+	+	+	-	-	Отставание в развитии, цирроз, смерть в возрасте около 5 лет от печеночной недостаточности без трансплантации печени, реже — отсутствие прогрессирования заболевания
V, болезнь Мак-Ардила	Мышечная фосфоорилаза	Нормальная структура, умеренно повышенное содержание	-	+	-	-	-	-	-	Физическая нагрузка провоцирует судороги, рабдомиолиз, миоглобинурия, почечная недостаточность
VI, болезнь Херса	Печеночная фосфоорилаза	Нормальная структура, повышенное содержание	+	-	+	+	-	+	-	Отставание в росте, регрессирование симптоматики с возрастом

VII, Таури	болезнь Мышечная фосфофрукто киназа	Нормальная структура, повышенное содержание	-	+	+	+	+	-	-	Физические провоцируют мышц и гемолитическая задержка роста	нагрузки слабость и судороги, анемия,
IXa1	α_2 - субъединица печеночной киназы фосфорилазы	Нормальная структура, повышенное содержание	+	-	+	-	-	-	-	Задержка развития и роста, регрессирование симптоматики с возрастом	моторного
IXa2	То же	Нормальная структура, повышенное содержание	+	-	-	-	-	+	+	Отставание в росте, регрессирование симптоматики с возрастом	роста,
IXb	β -субъединица печеночной / мышечной киназы фосфорилазы	Нормальная структура, повышенное содержание	+	+	?	?	?	?	?	Отставание в росте, диарея, мышечная гипотония	
IXc	γ -субъединица тестикуляр- ной / печеночн ой киназы фосфорилазы	Нормальная структура, повышенное содержание	+	+	?	?	?	?	?	Отставание в росте, мышечная гипотония	
IXd	α -субъединица мышечной киназы фосфорилазы		-	+	?	?	?	?	?	Мышечная гипотония, мышечная атрофия, боли в мышцах при физической нагрузке	
X	Мышечная фосфоглицерат мутаза-2		-	+	?	?	?	-	-	При физических мышечные	выраженных нагрузках спазмы,

										миалгии, рабдомиолиз
XI, синдром Фанкони–Бикеля	Транспортер глюкозы (GLUT2)		+	–	–	–	–	+	–	Задержка психомоторного развития, тубулопатия, мальабсорбция
XI	Лактатдегидрогеназа А		–	+	–	–	–	–	–	Рабдомиолиз, почечная недостаточность
XII	Альдолаза А		?	+	?	?	?	?	?	Непереносимость физических нагрузок, судороги
XIII	Енолаза 3		?	+	?	?	?	?	?	Непереносимость физических нагрузок, судороги, усиление выраженности миалгий с возрастом
XIV	Фосфоглюком утаза-1		-	+	?	?	?	?	?	Мышечные спазмы, непереносимость физических нагрузок, рабдомиолиз, слабость мышц тазового дна
XV	Гликогенин		-	+	?	?	?	?	?	Мышечная слабость, нарушение ритма сердца
0	Печеночная и мышечная гликоген-синтаза	Нормальная структура, пониженное содержание	+	+	–	–	–	+	–	Мышечные спазмы, непереносимость физических нагрузок, гипертрофическая кардиомиопатия, нарушение ритма сердца вплоть до остановки

Примечание: «?» - нет данных.

**Приложение Г2. Потребность в основных пищевых веществах и энергии
детей с гликогеновой болезнью**

Ингредиенты	Возраст (годы)							% от суточной калорийности
	1–3	4–6	7–10	11–13		14–17		
				М	Д	М	Д	
Гликогеновая болезнь I типа								
Белки, г	64	82	98	114	104	124	108	17
Жиры, г	28	36	43	50	46	55	48	17
Углеводы, г	248	317	378	443	402	483	419	66
Калорийность, ккал	1540	1971	2351	2749	2502	3000	2607	100
Гликогеновая болезнь III, VI и IX типа								
Белки, г	75	96	115	134	122	146	127	20
Жиры, г	41	53	63	74	67	81	70	25
Углеводы, г	207	261	315	368	337	402	349	55
Калорийность, ккал	1538	1957	2349	2746	2505	3000	2603	100
Физиологическая норма								
Белки, г	53	68	77	90	82	98	90	14
Жиры, г	53	68	79	92	84	100	90	31
Углеводы, г	212	272	335	390	335	425	360	55
Калорийность, ккал	1540	1970	2350	2750	2500	3000	2600	100

Приложение Г3. План ведения пациента с гликогеновой болезнью

Обязательное при каждом диспансерном приеме обследование	Частота проведения
Антропометрия (рост, масса, расчет массоростового соотношения)	1 раз в 3 мес
Клинический анализ крови	1 раз в 3 мес (дополнительно при хронической нейтропении и ее лечении Г-КСФ)
Клинический анализ мочи	1 раз в 3 мес
Контроль гликемии	1 раз в 3 мес (дополнительно при обострении, на фоне интеркуррентных заболеваний)
Контроль кислотно-основного состояния	1 раз в 3 мес (дополнительно при обострении, на фоне интеркуррентных заболеваний)
Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, лактат, общий белок, холестерин, триглицериды, мочевиная кислота, билирубин, КФК, ЛДГ, глюкоза, электролиты)	1 раз в 3 мес (дополнительно при обострении, на фоне интеркуррентных заболеваний)
Обязательное ежегодное обследование в стационаре	Частота проведения
Коагулограмма	1 раз в год
Цитохимическое исследование крови	1 раз в год
Гликемический профиль (при первичной госпитализации для верификации диагноза — с глюкозой, далее — с пищевой нагрузкой)	1 раз в год
Определение содержания α -фетопротейна в сыворотке крови	1 раз в год (при наличии аденом печени — 1 раз в 3–6 мес)
Исследование суточной экскреции солей с мочой, кальций-креатининовый коэффициент	1 раз в год
Анализ мочи по Аддис–Каковскому	1 раз в год
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, сердца	1 раз в год
Фиброэластография печени	1 раз в год
Компьютерная томография или магнитно-резонансная томография органов брюшной полости (по показаниям)	1 раз в год (при наличии аденом печени — 1 раз в 3–6 мес)
Эзофагогастродуоденоскопия (по показаниям)	1 раз в год
Остеоденситометрия поясничного отдела позвоночника	1 раз в год
Электрокардиограмма	1 раз в год
При ежегодном обследовании в отделении выполняют все исследования, осуществляемые при каждом амбулаторном приеме. Кроме того, дополнительно, по показаниям, проводят	

рентгенологическое исследование органов грудной клетки, груднопоясничного отдела позвоночника, костей кистей, электроэнцефалограмму, МРТ головного мозга, определение в крови уровней IgG, IgM, IgA, IgE общего и специфических, HBsAg, anti-HCV, а также микробиологическое исследование мазков из носа и зева, пункционную биопсию печени с морфологическим исследованием биоптата, проводят консультации различными специалистами (диетолог, кардиолог, нефролог, гематолог, невролог, хирург, ЛОР-врач, ортопед, эндокринолог, аллерголог, стоматолог, вакцинолог, психолог, социальный работник) и др.

Приложение Г4. Расшифровка примечаний

...^{*к} – лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р)

...^{вк} – лекарственный препарат, входящий в Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р)

* Применение у детей - с разрешения Локального этического комитета медицинской организации, при наличии информированного согласия родителей / законных представителей и ребенка в возрасте старше 14 лет.